

На правах рукописи

**АЛЬПЕРИНА**

**Ольга Николаевна**

**КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ И МЕТОДЫ  
ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ ПЕРИНАТАЛЬНОГО  
ПОРАЖЕНИЯ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ У  
НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ С РЕТИНОПАТИЕЙ**

14.01.11 – нервные болезни

**Автореферат**

**диссертации на соискание ученой степени**

**кандидата медицинских наук**

Екатеринбург – 2011

Работа выполнена в Государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Уральская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации

**Научные руководители**

доктор медицинских наук, профессор

Ковтун Ольга Петровна

**Официальные оппоненты**

доктор медицинских наук, профессор

Надеждина Маргарита Викторовна

доктор медицинских наук, профессор

Захарова Светлана Юрьевна

**Ведущая организация**

Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Тюменская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации

Защита диссертации состоится « 9 » июня 2011 г. в «10» часов на заседании совета по защите докторских и кандидатских диссертаций Д 208.102.03, созданного при Государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Уральская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации по адресу: 620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 3.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГОУ ВПО УГМА Минздравсоцразвития России, по адресу: 620028 г. Екатеринбург, ул. Ключевская, д. 17, с авторефератом – на сайте академии [www.usma.ru](http://www.usma.ru)

Автореферат разослан «30» апреля 2011 г.

Ученый секретарь совета  
по защите докторских и  
кандидатских диссертаций  
д.м.н., профессор



Базарный В.В.

## **ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ**

### **Актуальность исследования**

В настоящее время перинатальное поражение центральной нервной системы и ретинопатия недоношенных занимают важное место в структуре патологии детей раннего возраста, что связано с высокой распространенностью, тяжестью клинических проявлений и риском формирования инвалидности (Яцык Г. В., 1998, Вельтищев Ю.Е., 2000, Суханова Л. П., 2006, Сайдашева Э. И., 2009).

Этиология, клинические особенности и методы коррекции перинатального поражения центральной нервной системы (ППЦНС) представляют объект исследования для неврологов, неонатологов, педиатров и специалистов перинатальной медицины. Существует большое количество научных исследований по изучению состояния здоровья и нервно-психического развития недоношенных младенцев, а также по оценке влияния перинатальных факторов риска на тяжесть поражения ЦНС (Барашнев Ю. И., 2001, Бахмутова Л. А с соавт., 2005, Аронскинд Е. В., 2007, Алямовская Г. А., 2009, Сидоренко Е. И., 2009, Davis A. M., 1994, Anderson P. J. et al, 2008, Goldenberg R. L. et al, 2008, Hinz S. R., 2008). Современные исследователи предлагают использовать количественный подход к анализу темпов развития детей с применением балльной оценки (Фрухт Э.Л. с соавт., 1998, Бернадская М.Э. с соавт., 2003, Бельская Г.Н., 2008, Васильева М.Ю. с соавт., 2009, Wachtel R.C. et al., 1994, Wood N.C. et al. 2005), что требует разработки адаптированной шкалы, позволяющей быстро и качественно провести исследование высших психических функций у недоношенных младенцев.

В течение последних десятилетий во всех странах мира отмечается значительное возрастание частоты ретинопатии недоношенных (РН), связанное с прогрессивным снижением уровня смертности маловесных детей, рожденных в раннем сроке гестации. В многочисленных медицинских исследованиях представлены не только анализ отдельных факторов, влияющих на здоровье недоношенного ребенка, но и комплексное изучение взаимодействия причин, вызывающих отклонения в развитии детей, нарушении их адаптации и

социализации (Парамей О. В., 1999., Асташева И.Б., 2006, Катаргина Л. А., 2006, Кулакова М. В., 2007, Николаева Г. В., 2008, Сидоренко Е. И. с соавт., 2009, Gilbert C. et al., 2005, Akkoyun I. et al. 2006, Tracy S. K., 2007, Perlman J. M., 2008). Однако до настоящего времени остаются не уточненными наиболее значимые факторы риска, особенности анамнеза, неврологического статуса, развития высших психических функций у недоношенных детей, имеющих перинатальное поражение центральной нервной системы в сочетании с ретинопатией. Известно, что уровень инвалидности среди недоношенных младенцев составляет 29,4%. На первом месте среди причин инвалидности стоят заболевания нервной системы (детский церебральный паралич – 60%, врожденная окклюзионная гидроцефалия – 7,4%), значительное место занимает слепота и слабовидение – 29,6% (Бельская Г. Н., 2008, Сайдашева Э. И., 2009). При этом отсутствует системный подход к созданию клинко-диагностических алгоритмов и применению медикаментозных технологий, способствующих восстановлению здоровья и снижающих риск инвалидности недоношенных детей.

### **Цель исследования**

Выделить клинические особенности течения и оценить нервно-психическое развитие недоношенных младенцев, страдающих перинатальным поражением центральной нервной системы и ретинопатией, разработать методы патогенетической коррекции неврологических нарушений.

### **Задачи исследования**

1. Оценить факторы риска, особенности перинатального периода и степень их влияния на формирование нервной системы недоношенных детей.
2. Выделить клинические особенности течения раннего и позднего восстановительного периодов перинатального поражения центральной нервной системы, тяжелой и среднетяжелой формы у недоношенных, страдающих ретинопатией.

3. Провести оценку нервно-психического развития детей, рожденных с низкой и экстремально низкой массой тела, в течение первого года жизни на основе разработанной методики.
4. Показать исходы перинатального поражения центральной нервной системы у недоношенных младенцев в зависимости от стадии ретинопатии.
5. Оценить эффективность нейрометаболической терапии в коррекции перинатального поражения центральной нервной системы средней и тяжелой формы у детей, перенесших ретинопатию недоношенных.

### **Научная новизна**

В отличие от проводимых ранее исследований, нами выделены общие, наиболее значимые факторы риска, такие как перенесенная фето-плацентарная недостаточность, хроническая внутриутробная гипоксия плода, малый срок гестации и низкая масса тела при рождении, в одинаковой степени влияющие как на формирование перинатального поражения ЦНС, так и на тяжесть течения ретинопатии у недоношенных младенцев. Нами доказано, что развитие тяжелых стадий РН (III, IV, V) напрямую коррелирует с тяжестью повреждения нервной системы. На основании динамического наблюдения этих детей в течение первого года жизни нами установлено, что в раннем восстановительном периоде ППЦНС ведущее значение имеет синдром двигательных нарушений, а в позднем – на первый план выступают синдромы задержки статико-моторного и психо-предречевого развития.

В работе модифицирована шкала оценки нервно-психического развития Г. В. Пантюхиной – К. Л. Печоры – Э. Л. Фрухт (1983), предложена балльная оценка, позволяющая объективно оценить тяжесть состояния и дальнейший прогноз. Разработанная методика дает четкие критерии по определению уровня развития детей, формированию групп риска по его задержке, позволяет объективно оценить тяжесть состояния и дальнейший прогноз.

Впервые проведено сравнительное исследование эффективности применения препаратов кортексин, танакан, пантогам в комплексной терапии перинатального поражения ЦНС у недоношенных младенцев с ретинопатией и доказано значение нейрометаболической терапии в патогенетической коррекции этих состояний, способствующее снижению частоты выявления синдромов двигательных нарушений, вегето-висцеральных дисфункций, гипертензионно-гидроцефального, задержки статико-моторного и психо-предречевого развития.

### **Практическая значимость работы**

Сочетанность повреждения нервной системы и органа зрения у недоношенного ребенка требует комп ведения данной категории пациентов с участием педиатра, невролога, офтальмологического подхода в реабилитации. Нами доказана необходимость междисциплинарного сотрудничества.

Практическую значимость для врачей имеет разработанный нами метод количественного анализа с использованием балльной шкалы оценки высших психических функций недоношенных детей, позволяющий объективно и своевременно определять степень задержки и уровень их общего развития в основные декретированные сроки.

Предложенный нами метод медикаментозной коррекции, включающий использование нейрометаболических препаратов, позволяет повысить эффективность проводимых терапевтических мероприятий, направленных на восстановление двигательных, психо-речевых и вегето-висцеральных дисфункций, что определяет благоприятные исходы и способствует восстановлению здоровья детей.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. В основе формирования тяжелого перинатального поражения центральной нервной системы и тяжелых стадий ретинопатии недоношенных лежат единые факторы риска: перенесенная внутриутробная гипоксия, фето-

плацентарная недостаточность, малый срок гестации и низкая масса тела при рождении, что определяет универсальный характер развития патологических процессов в нервной системе и сетчатке глаза.

2. Особенностью клинического течения перинатального поражения центральной нервной системы у недоношенных младенцев, страдающих ретинопатией, является доминирование в раннем восстановительном периоде синдрома двигательных нарушений, с последующей трансформацией в позднем восстановительном периоде в синдром задержки статико-моторного и психо-предречевого развития.
3. Разработанная методика балльной оценки высших психических функций позволяет динамично исследовать уровень нервно-психического развития недоношенных младенцев, выделять среди них группы риска по задержке, определять дальнейший прогноз.
4. Назначение нейрометаболической терапии в восстановительном периоде перинатального поражения центральной нервной системы у детей с ретинопатией, патогенетически обосновано, способствует регрессу неврологической симптоматики, улучшает показатели уровня нервно-психического развития, адаптации детей в социальной среде, повышает их качество жизни и снижает риск инвалидности.

### **Апробация работы**

Основные положения работы доложены и обсуждены на 2-ой Всероссийской конференции с международным участием «Актуальные вопросы детской офтальмологии» (Екатеринбург, 2007), на 4-ом Европейском конгрессе педиатров «Европедиатрикс» (Москва, 2009), на 4-ом региональном научном форуме «Мать и дитя» (Екатеринбург, 2010). По теме диссертации опубликовано 9 печатных работ, в том числе одно в изданиях, входящих в перечень Высшей аттестационной комиссии Министерства образования и науки Российской Федерации.

## **Внедрение результатов работы**

Предложенная шкала оценки нервно-психического развития недоношенных детей и метод медикаментозной коррекции неврологических нарушений используются в работе ГУЗ СО ДКБВЛ «Научно-практического центра «Бонум», МУ Детская городская больница № 10. Результаты проведенных исследований внедрены в программу преподавания на кафедре педиатрии ФПК и ПП ГОУ ВПО УГМА Минздравсоцразвития России.

## **Объем и структура диссертации**

Диссертация изложена на 173 страницах, содержит 8 рисунков и 28 таблиц, состоит из введения, обзора литературы, 3 глав собственных исследований, а также заключения, выводов, практических рекомендаций. Библиография включает 116 отечественных и 71 зарубежных источников литературы.

## **СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Материалы и методы**

Нами обследовано 109 недоношенных детей в возрасте от 3 мес. до 1 года, наблюдавшихся в Областном центре ретинопатии недоношенных Государственного учреждения здравоохранения Свердловской области детской клинической больницы восстановительного лечения «Научно-практического центра «Бонум» в 2005-2009 гг. Критериями включения в исследование являлись: гестационный возраст менее 32 недель и масса тела при рождении менее 1500 грамм.

Для анализа анамнестических и клинических особенностей, выделения возможных факторов риска перинатального поражения ЦНС у недоношенных детей сформированы группы сравнения: группа I – 23 ребенка с перинатальным поражением ЦНС среднетяжелой формы; группа II – 86 детей с перинатальным поражением ЦНС тяжелой формы. Нами оценивались влияние факторов риска, особенности течения ППЦНС у детей с ретинопатией недоношенных, для этого



выделены группа I (основная) – 52 ребенка с РН и группа II (контрольная) – 57 детей без РН. Объем исследования включал ретроспективный анализ акушерско-гинекологического и экстрагенитального анамнеза матерей, течения периода неонатальной адаптации недоношенных детей. Неврологический статус оценивался по общепринятым методикам. Нейровизуализация осуществлялась с помощью нейросонографии. По показаниям проводилось электроэнцефалографическое исследование и магнитно-резонансная томография. Офтальмологическое обследование и регистрацию осмотров проводили с учетом рекомендации Международного комитета по ретинопатии, при этом использовали международную классификацию ретинопатии с разделением процесса по стадиям, локализации и протяженности. Исследование уровня нервно-психического развития осуществляли с помощью балльной шкалы оценки высших психических функций (ВПФ). В соответствии с предложенными критериями оценки ВПФ, мы составили карту для обследования детей раннего возраста в основные декретированные сроки. Оценки развития проводилась с поправкой на степень недоношенности, то есть с использованием так называемого «скорректированного возраста».

Для исследования эффективности нейрометаболической терапии перинатального поражения ЦНС у недоношенных с ретинопатией нами выделено 3 группы сравнения: группа I – 35 детей, получавших препарат кортексин в дозе 0,5 мг/кг ежедневно внутримышечно в течение 10 дней; группа II – 35 детей, получавших препарат танакан по 0,25 мл стандартизированного раствора внутрь 2 раза в день (утром и днем) в течение 2 мес.; группа III – 39 детей, получавших препарат пантогам в дозе 40 мг/кг/сут в виде 10%-го сиропа в течение 2 мес., кратность приема рассчитывалась в зависимости от массы ребенка и составляла 2 или 3 раза в сутки. Все пациенты получили 2 курса препаратов, с интервалом 6 мес.

Обработка полученных данных проведена методом вариационной статистики с вычислением средних величин (M), стандартной ошибки среднего (m). Для оценки достоверности различий между сравниваемыми величинами

использовали компьютерную программу статистического анализа данных Statistica 6.0 для Windows XP. Проверка гипотезы о равенстве двух средних произведена с помощью t-критерия Стьюдента и непараметрических методов. Проверка соответствия сравниваемых данных нормальному распределению производилась с помощью встроенных графических функций программы статистического анализа Statistica 6.0. В случае отсутствия соответствия рассматриваемых данных нормальному распределению и малых групп выборки использовали методы непараметрической статистики. Из непараметрических критериев выбран ранговый U-критерий Манна-Уитни. Во всех процедурах статистического анализа критический уровень значимости  $p$  принимался  $\leq 0,05$ . Исследование зависимости между переменными проведено с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена R.

### **Результаты исследования**

Анализ состояния здоровья матерей детей, рожденных в малом гестационном сроке и перенесших перинатальное поражение ЦНС, показал, что возраст матери менее 20 и старше 30 лет является доказанным фактором риска, влияющим на тяжесть течения ППЦНС, кроме того возраст матери старше 35 лет является фактором риска и для развития ретинопатии недоношенных ( $p < 0,05$ ). Достоверно чаще у матерей, у детей которых диагностирована тяжелая форма ППЦНС, выявлены заболевания мочеполовой системы (23,3%), заболевания желудочно-кишечного тракта (24,4%). Сильные корреляционные связи получены нами между тяжестью поражения нервной системы новорожденного и наличием внутриутробного инфицирования ( $r = +0,86$ ). Каждая вторая женщина, родившая недоношенного ребенка, переносила инфекционное заболевание в период беременности и родов. Урогенитальный хламидиоз и микоплазмоз диагностировались в 2 раза чаще у матерей, дети которых родились с тяжелой формой ППЦНС ( $p < 0,05$ ). Носительство вируса простого герпеса и цитомегаловируса достигает 95% у матерей в обеих группах.

В акушерско-гинекологическом анамнезе выявлено, что настоящая беременность у всех женщин протекала с той или иной патологией, причем в 100% наблюдений имело место сочетание нескольких осложнений беременности. Сравнительный анализ течения беременности показал, что у матерей, дети которых имели тяжелые формы ППЦНС, ранний токсикоз встречался в 2 раза чаще, гестоз второй половины в 1,5 раза чаще, высокий риск угрозы прерывания беременности регистрировался в 2 раза чаще ( $p < 0,05$ ). Фето-плацентарная недостаточность и, как следствие, хроническая гипоксия с развитием синдрома задержки внутриутробного развития плода достоверно чаще выявлялись в анамнезе детей с тяжелым перинатальным поражением ЦНС ( $p < 0,05$ ). У матерей недоношенных младенцев с ретинопатией в акушерском анамнезе достоверно чаще выявлялись угроза прерывания беременности (54,4%) и фето-плацентарная недостаточность (44,2%) ( $p < 0,05$ ).

Наибольший процент детей с тяжелой перинатальной энцефалопатией приходится на срок гестации от 28 до 32 недель ( $p < 0,05$ ). Нами получена четкая обратно пропорциональная зависимость между массой тела при рождении и тяжестью ППЦНС (при массе менее 1000 г –  $r = -0,74$ ; от 1000 до 1300 г –  $r = -0,66$ ; от 1300 до 1500 г –  $r = -0,59$ ). Высокая степень сопряженности между тяжестью ППЦНС и степенью недоношенности ( $r = +0,65$ ). В нашем исследовании мы подтвердили значение малого гестационного возраста и низкой массы тела при рождении для развития РН ( $p < 0,05$ ).

Рассматривая особенности течения раннего восстановительного периода ППЦНС у недоношенных младенцев, мы установили, что в клинической картине преобладает синдром двигательных нарушений, причем наиболее неблагоприятные его формы в виде спастических парезов достоверно чаще выявлялись у детей с РН ( $p < 0,05$ ). В обеих сравниваемых группах в высоком проценте выявлены синдром задержки статико-моторного и психо-предречевого развития, а также синдром вегето-висцеральных дисфункций (табл. 1).

Таблица 1

**Клинические синдромы раннего и позднего восстановительного периодов  
ППЦНС у детей с ретинопатией недоношенных, %**

Синдромы	Ранний восстановительный период		Поздний восстановительный период	
	Дети с РН	Дети без РН	Дети с РН	Дети без РН
Двигательных нарушений в том числе:	100	100	53,9**	59,6**
• миотонический	19,2	15,8	5,8**	7**
• пирамидной недостаточности	65,5	73,7	42,3**	47,3**
• спастические парезы	15,3*	10,5	5,8**	5,3**
Гипертензионно-гидроцефальный	43,2	37,8	32,6	26,3
Вегето-висцеральных дисфункций	73,1	66,7	30,8**	35**
Судорожный	5,8	3,5	5,8	3,5
Задержки статико-моторного развития	80,8	70,2	46,1**	31,5**
Задержки психо-предречевого развития	82,7	80,7	57,5**	63,1**

Примечание:

\* -  $p < 0,05$  при сравнении показателей исследуемых групп.

\*\* -  $p < 0,05$  при сравнении раннего и позднего восстановительных периодов.

Синдромы задержки статико-моторного и психо-предречевого развития приобретают ведущее значение в позднем восстановительном периоде ППЦНС. У большинства детей регистрируется общее недоразвитие экспрессивной речи, элементы дизартрии, бедность словарного запаса. Задерживается формирование таких когнитивных функций, как внимание и игровая деятельность, эмоции и социальная адаптация. В группе детей с РН синдром задержки статико-моторного развития выявлен в 46,1% случаев, в контрольной группе – в 31,5% ( $p > 0,05$ ). Синдром задержки психо-предречевого развития в 57,5% и 63,1% соответственно ( $p > 0,05$ ) (табл. 1).

Неврологический осмотр детей с III-V стадиями РН выявил более грубые изменения в двигательной сфере. Спастические парезы конечностей у этой группы детей встречались в 3 раза чаще, чем у детей из группы с РН I-II стадии ( $p<0,01$ ). Задержка формирования статико-моторных функций у детей с РН III-V присутствовала в 100% случаев, а также у 74,1% детей с РН I-II стадии ( $p<0,05$ ). Явления патологической пирамидной недостаточности в 2,5 раза чаще выявлялись у детей с РН I-II стадии ( $p<0,02$ ). Формирование наружно-внутренней гидроцефалии достоверно чаще происходит в группе пациентов РН III-V стадии (71,4%), чем в группе пациентов с РН I-II стадии (32,2%) ( $p<0,05$ ). У всех детей с РН III-V стадии диагностировалось отставание в психическом и речевом развитии, среди детей с РН I-II стадии таких пациентов было 77,4% ( $p<0,05$ ).

Данные нейросонографического исследования подтверждают наличие более грубых структурных изменений в головном мозге недоношенных младенцев с тяжелыми формами перинатальной энцефалопатии и тяжелыми стадиями течения ретинопатии. До 3-х месяцев жизни у детей с тяжелым перинатальным поражением головного мозга перивентрикулярная ишемия регистрируется в 100% случаев, что достоверно чаще, чем у детей с ППЦНС средней формы тяжести ( $p<0,01$ ). У пациентов старше 3-х месячного возраста происходит трансформация перивентрикулярной ишемии в перивентрикулярные лейкомаляционные псевдокисты. Лейкомаляционные кисты сформировались только у пациентов с тяжелой формой перинатальной энцефалопатии в 37,2% случаев ( $p>0,05$ ). При ППЦНС тяжелой формы в два раза чаще регистрируются усиление пульсации сосудов головного мозга, псевдокисты в сосудистых сплетениях ( $p<0,05$ ). Гиперэхогенные зоны в таламусе в четыре раза чаще визуализируются при тяжелой форме ППЦНС ( $p<0,01$ ). По частоте формирования наружной и внутренней гидроцефалии у недоношенных детей с различной формой тяжести ППЦНС достоверных различий не получено. Однако доказано, что при тяжелой форме достоверно чаще формируется асимметричная внутренняя гидроцефалия – 26,7%, чем при средней тяжести ППЦНС – 4,3% ( $p<0,05$ ).

Оценивая результаты нейросонографического исследования у детей с различными стадиями течения РН, мы доказали, что частота встречаемости наружно-внутренней гидроцефалии у детей с РН III–V стадии выше в 2,5 раза ( $p < 0,05$ ). Перивентрикулярные лейкомаляции, субэпиндемальные изменения в виде псевдокист или гиперэхогенного звучания регистрируются у детей с РН III–V стадии 2,5 раза чаще, чем у детей с РН I–II стадии ( $p < 0,01$ ). Псевдокисты в сосудистых сплетениях визуализировались у 54,8% детей с РН I–II стадии и 66,7% детей с РН III–V стадии ( $p > 0,05$ ).

Исследуя уровень нервно-психического развития с помощью балльной шкалы оценки высших психических функций, мы установили, что в общей массе недоношенные дети с ретинопатией не имеют достоверных отличий по темпам развития высших психических функций от контрольной группы. В обеих группах средняя оценка относит детей к безусловной группе риска по задержке высших психических функций. Однако, при разделении группы детей с ретинопатией недоношенных в зависимости от стадии течения ретинопатии, мы выделили ряд особенностей. Дети, имевшие ретинопатию I–II стадии, не отличались по темпам развития высших психических функций от контрольной группы ( $p > 0,05$ ). Тогда как у детей с тяжелыми стадиями течения ретинопатии (III, IV, V стад.) суммарная оценка ВПФ была достоверно ниже, и свидетельствовала об общей задержке развития ( $p < 0,05$ ). В первое полугодие жизни прирост психомоторных навыков происходит медленно, во втором полугодии темпы развития значительно возрастают. Скорость приобретения познавательных навыков у слабовидящих младенцев увеличивается за счет развития слухового анализатора, тактильной функции, психомоторной координации. К 1 году грубая задержка развития ВПФ сохранялась у 1 ребенка с РН V стадии, у 1 ребенка с РН III стадии, у 1 ребенка с РН II стадии и у 2-х детей из контрольной группы. При этом во всех четырех случаях она была связана с тяжелым органическим поражением головного мозга. Большая часть детей из обеих групп сравнения вошла в группу риска по задержке развития ВПФ, т.е. имелось отставание на 1-2 эпикризных срока. Четверть детей с

РН I-II стадии и 17,5% детей из контрольной группы имели нормальные показатели развития ВПФ ( $p < 0,05$ ), (рис. 1).

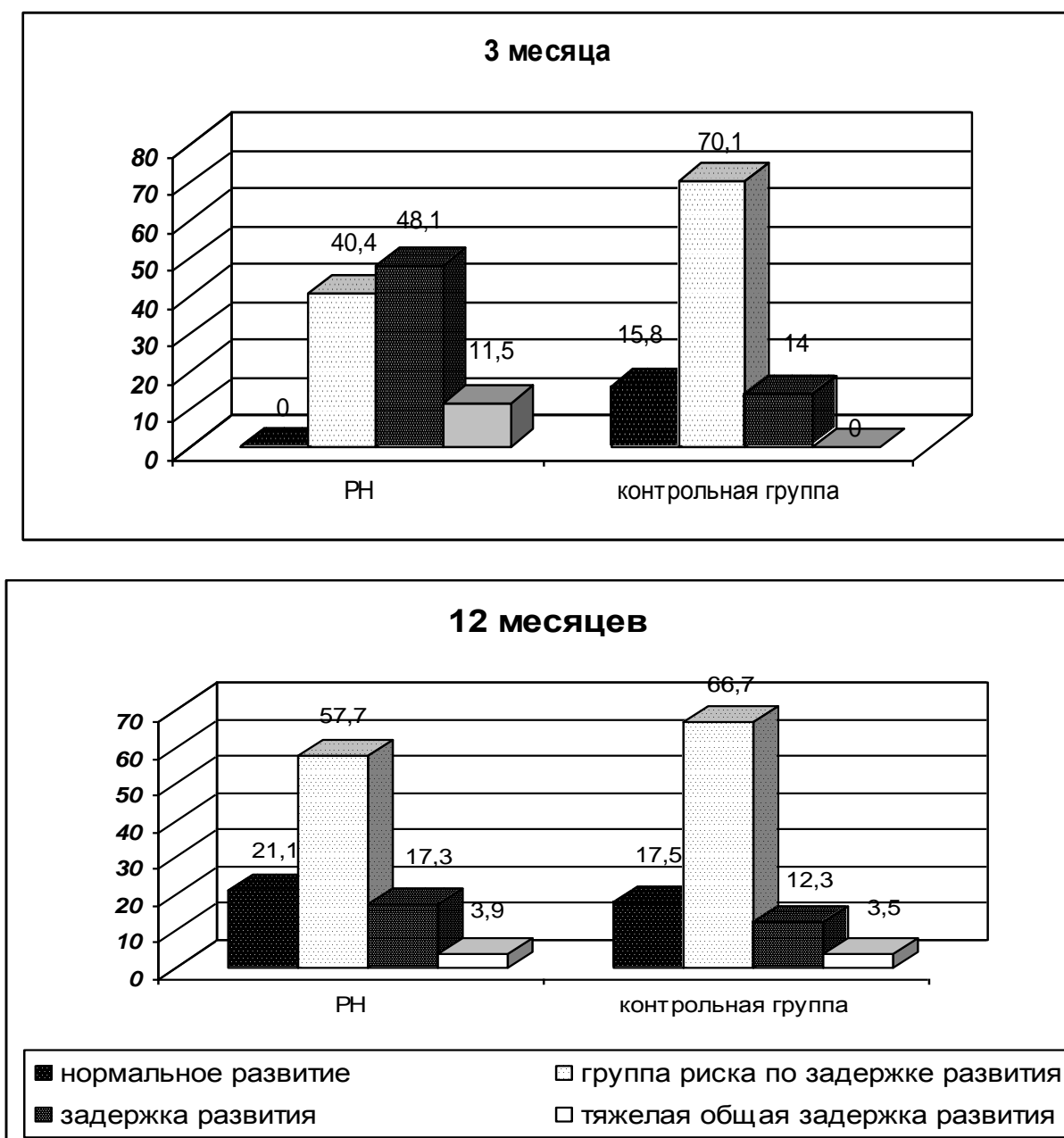


Рис.1. Динамика становления высших психических функций у недоношенных младенцев с ППЦНС, страдающих ретинопатией, %

Исследование ВПФ по каждому отдельному параметру позволило выделить следующие особенности: наибольшая задержка выявлена в становлении мелкой и крупной моторики, активной речи и эмоциональной сферы, при этом достоверно

ниже эти результаты у недоношенных детей с ретинопатией ( $p < 0,05$ ). Следует отметить, что к 1 году степень отставания от здоровых сверстников значительно снижается и составляет 1-2 эпикризных срока, как в основной, так и контрольной группах. Исключение составляют дети с тяжелым органическим поражением центральной нервной системы, имеющие грубый дефект в формировании моторных и когнитивных функций.

Нет сомнений, что в становлении высших психических функций наибольшее значение имеет состояние центральной нервной системы. С помощью количественной оценки развития высших психических функций мы установили, что при ППЦНС среднетяжелой и тяжелой форм недоношенные дети отстают по темпам приобретения новых навыков. В 3 месяца около трети детей из обеих сравниваемых групп имеют задержку в развитии ВПФ ( $p > 0,05$ ). Половина детей входит в группу риска по отставанию в развитии. Среди детей с ППЦНС средней формы тяжести 21,7% имели нормальный уровень развития. Тогда как 14% детей с тяжелой формой ППЦНС имели грубое отставание в развитии. К возрасту 1 года количество детей с нормальным уровнем развития ВПФ увеличилось в группе детей с ППЦНС средней формы тяжести до 27,4% и у 9,8% детей с тяжелой формой ( $p < 0,05$ ). Большинство детей по-прежнему входили в группу риска по задержке формирования ВПФ. Однако, 28,9% недоношенных с тяжелой перинатальной энцефалопатией имели выраженное отставание в развитии, в т.ч. 8,5% грубое, обусловленное органическим поражением ЦНС.

Подробный анализ клинической картины перинатального поражения ЦНС у недоношенных детей с ретинопатией подтвердил необходимость проведения неврологической реабилитации, с использованием современных нейрометаболических препаратов, а также традиционных методов физиотерапии. В наше исследование мы включили препарат Кортексин, обладающий тканеспецифическим действием, способностью регулировать соотношение тормозных и возбуждающих аминокислот, оказывающий ГАМК-ергическое, антиоксидантное влияние, активирующий эндогенные факторы роста, поддерживающий процессы миелинизации и восстанавливающий



биоэлектрическую активность головного мозга. Преобладание в патогенезе церебральной сосудистой недостаточности гипоксически-ишемического звена требует применения препаратов широкого спектра действия, одним из которых является препарат Танакан. Его механизм действия основан на улучшении кровоснабжения ишемизированных участков мозговой ткани, влиянии на артерии, капилляры и вены, а также антиагрегационных, антикоагулянтных свойствах и мощном антиоксидантном эффекте.

Проведенное нами исследование показало, что и кортексин и танакан дают выраженный клинический эффект в терапии перинатального поражения головного мозга у недоношенных детей. Эффективность применения кортексина в сравнении с пантогамом в 2,5 раза выше при лечении задержки моторного развития и в 2 раза выше при коррекции задержки в психо-речевом развитии. Танакан в терапии этих синдромов дает положительные результаты в 2 раза чаще, чем пантогам (20% против 42,1%). В лечении гипертензионно-гидроцефального синдрома и кортексин и танакан в 3 раза превышают по эффективности традиционную терапию. Синдром вегето-висцеральных дисфункций диагностировался в 6 раз реже у детей, получавших кортексин, и в 5 раз реже при применении танакана, чем при использовании пантогама (рис. 2). Нейропротективное действие кортексина и вазоактивное, антиоксидантное влияние танакана позволяют включать эти препараты в курс реабилитации детей с вегето-висцеральными дисфункциями и гипертензионно-гидроцефальным синдромом.

При сравнении препаратов кортексин и танакан между собой достоверной статистической разницы нами не получено ( $p > 0,05$ ).

Применяемый в нашей работе метод количественной оценки становления высших психических функций у недоношенных детей позволил сравнить нейропротективное действие использованных препаратов. Анкетирование проводилось в возрасте 6-ти (после первого курса лечения), 9-ти (после второго курса) и 12-ти месяцев жизни (рис. 3).

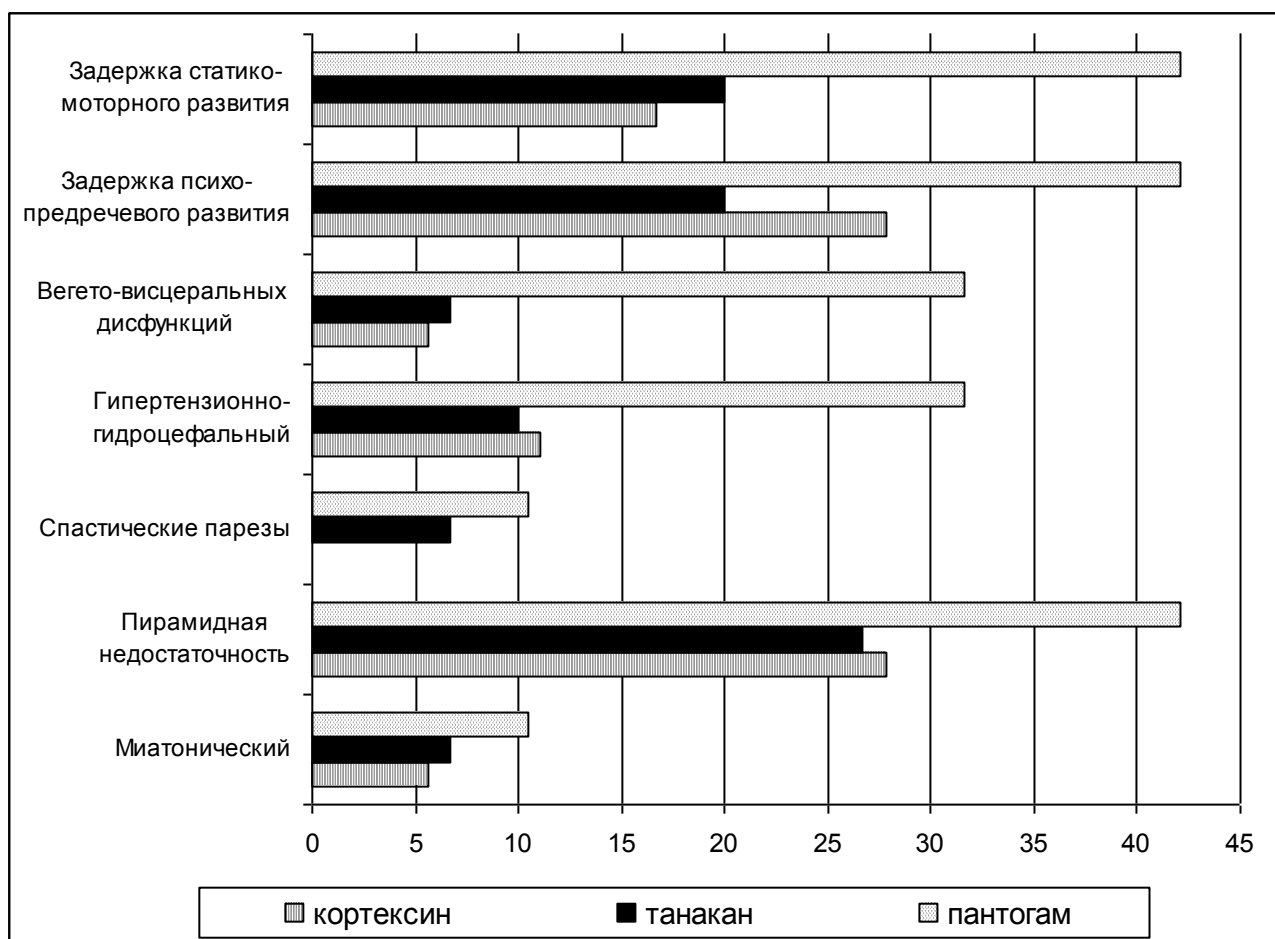


Рис.2. Клинические синдромы ППЦНС у недоношенных младенцев в возрасте одного года, страдающих ретинопатией, в зависимости от метода нейрометаболической терапии, %

В возрасте 1 года нормальное развитие ВПФ имели четверть детей, получавших в своем лечении кортексин или танакан, что в 3 раза превышает результаты после терапии пантогамом ( $p < 0,05$ ). Грубая задержка психомоторного развития сохранялась у 10% детей, в лечении которых использовался пантогам. Общая темповая задержка формирования ВПФ отмечена в группе кортексина у 5,6% недоношенных детей с ретинопатией, в группе танакана – у 7,5%, в группе пантогама – у 20,5% ( $p < 0,05$ ). В контрольной группе 25% детей с традиционной терапией имели общее отставание в развитии ВПФ, эта цифра в 4 раза превышает результаты, полученные нами у детей на фоне применения кортексина (5,9%) и танакана (5,0%) ( $p < 0,01$ ).

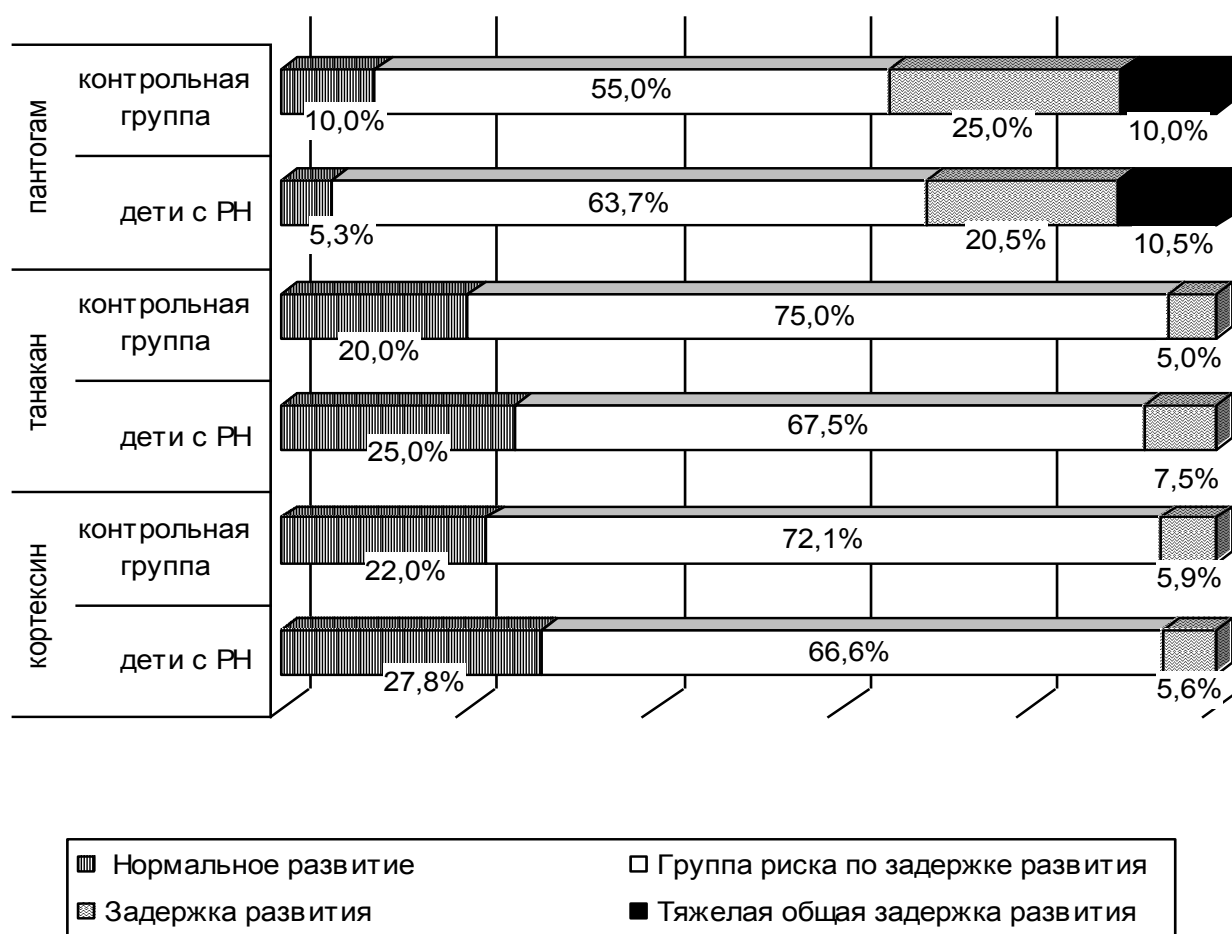


Рис. 3 Оценка развития ВПФ у недоношенных детей в 1 год на фоне различных подходов в терапии, %

Результаты динамического наблюдения клинического течения ППЦНС у недоношенных младенцев, страдающих ретинопатией, подтверждают эффективность применения нейрометаболических препаратов по нивелированию неврологической симптоматики и восстановлению нейропсихического здоровья детей. Полученные данные исследования подтверждены клиническими наблюдениями, нейросонографическим исследованием и нейропсихическим тестированием детей изучаемых групп. Доказана достоверная эффективность препаратов кортексин и танакан в сохранении и восстановлении нейропсихического здоровья недоношенных детей, страдающих ретинопатией.

Большинство недоношенных младенцев, вошедших в наше исследование, к 12 месяцам жизни имели благоприятный исход перинатального поражения ЦНС. Неврологически здоровы были 43,2% детей из группы с РН и 36,9% из группы сравнения, в остальных случаях сохранялась резидуальная неврологическая недостаточность. Количество неблагоприятных исходов ППЦНС составило 18,4% - это дети, у которых сформировалась инвалидность. Причинами инвалидности стали: детский церебральный паралич (5,5%), окклюзионная гидроцефалия (8,3%), симптоматическая эпилепсия (4,6%).

Таким образом, в ходе исследования выделены наиболее значимые факторы риска, клинические особенности течения перинатального поражения ЦНС у недоношенных младенцев с ретинопатией, проанализированы его исходы, проведена оценка уровня нервно-психического развития детей на первом году жизни с применением количественной методики, изучена эффективность использования нейрометаболической терапии в коррекции неврологических нарушений.

## **ВЫВОДЫ**

1. Среди факторов анте- и интранатального периода наибольшее значение для формирования перинатального поражения центральной нервной системы и ретинопатии недоношенных имеет нарушение фетоплацентарного взаимодействия между матерью и плодом, обусловленное возрастом матери старше 35 лет, экстрагенитальной патологией и наличием урогенитальной инфекции. Среди неонатальных факторов риска ведущую роль имеют гестационный возраст, масса тела при рождении и степень недоношенности младенцев.
2. Ведущим клиническим синдромом раннего восстановительного периода перинатального поражения центральной нервной системы у недоношенных детей с ретинопатией является синдром двигательных нарушений (100%). Гипертензионно-гидроцефальный синдром, синдром вегето-висцеральных дисфункций встречаются с одинаковой частотой у недоношенных детей с

ретинопатией и без нее. В позднем восстановительном периоде преобладают в равной степени синдромы задержки статико-моторного (46,1%) и психо-предречевого развития (57,5%) ( $p>0,05$ ).

3. Две трети недоношенных детей с тяжелым перинатальным поражением центральной нервной системы к 1 году достигают нормальных показателей в развитии высших психических функций (19,3%) или имеют умеренную задержку на 1–2 эпикризных срока (51,8%). Однако 28,9% сохраняют выраженное отставание в развитии, обусловленное, в том числе, ретинопатией III–V стадий.
4. Наибольшая задержка развития высших психических функций и социальных навыков у недоношенных младенцев с ретинопатией выявляется в становлении мелкой и крупной моторики, активной речи и эмоциональной сферы, при этом, достоверно ниже эти результаты у недоношенных детей с ретинопатией ( $p<0,05$ ). Следует отметить, что к 1 году степень отставания от здоровых сверстников значительно снижается и составляет 1–2 эпикризных срока.
5. Благоприятный исход перинатального поражения центральной нервной системы в возрасте 1 года имели 81,6% недоношенных детей. Неблагоприятный исход в виде формирования инвалидности установлен в 18,4% случаев: детский церебральный паралич (5,5%), окклюзионная гидроцефалия (8,3%), симптоматическая эпилепсия (4,6%).
6. В комплексной терапии перинатального поражения центральной нервной системы у недоношенных младенцев целесообразно использование нейрометаболических препаратов (кортексин или танакан), что позволяет по сравнению с пантогамом снизить частоту выявления синдромов двигательных нарушений в 2 раза, гипертензионно-гидроцефальных расстройств в 3 раза, вегето-висцеральных дисфункций в 5 раз. Применение препаратов кортексин и танакан эффективнее в коррекции синдромов задержки статико-моторного и психо-предречевого развития, в сравнении с пантогамом.

**ПРАКТИЧЕСКИЕ****РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Недоношенным детям с перинатальным поражением ЦНС, страдающим ретинопатией, после выписки из отделения патологии новорожденных необходимо комплексное наблюдение педиатра, невролога, офтальмолога в условиях амбулаторно-поликлинической службы. Осмотр невролога и нейросонографическое исследование должны осуществляться в 3, 6, 9 и 12 месяцев жизни. После 1 года кратность приема может составлять каждые 6 месяцев.
2. В характеристике нервно-психического развития недоношенного ребенка рекомендуется использовать метод количественной оценки уровня становления высших психических функций. Рассматриваются восемь параметров: зрительные и слуховые ориентировочные реакции, эмоции и социальное поведение, общие движения, действия с предметами, понимание речи, подготовительные этапы активной речи, навыки и умения в процессе кормления. Исследование коэффициента развития у недоношенных детей должно проводиться с учетом скорректированного возраста – это разница между фактическим возрастом и недостающими до доношенного срока неделями гестации. Уровень развития ВПФ рассчитывается в баллах: отсутствие той или иной способности к выполнению того или иного действия в настоящем времени оценивают в 0 баллов, задержку развития способности по сравнению с возрастными нормативами на 2-3 эпикризных срока – 1 балл, наличие исследуемого навыка согласно возрастному нормативу – 2 балла. Далее баллы суммируются. Для детей в возрасте 3 месяцев оценка 14–16 баллов расценивается как вариант возрастной нормы; при оценке в 10–13 баллов детей относят к безусловной группе риска по задержке развития; оценка в 6–9 баллов свидетельствует о задержке развития; группу детей с оценкой менее 6 баллов составляют больные с тяжелой общей задержкой развития. После 6 месяцев в критерии оценки ВПФ добавляется еще один параметр – навыки и умения, поэтому суммарное количество баллов увеличивается. Вариантом нормального развития считается оценка в 16–18

баллов, группа риска по задержке развития – 12–15 баллов, задержка развития – 8–11 баллов, тяжелая общая задержка развития – при оценке ниже 8 баллов. Одним из преимуществ этой методики является возможность дать дифференцированную оценку по каждому из параметров.

3. В комплексной терапии перинатального поражения ЦНС целесообразно использовать препараты кортексин (0,5 мг/кг/сут, 10 внутримышечных инъекций, 2 курса с интервалом 6 месяцев) и танаиан (0,25 мл стандартизированного раствора, через рот, 2 раза в день, в течение 2-х месяцев, 2 курса с интервалом 6 месяцев). Использование данных препаратов восстанавливает неврологический дефицит, сокращая число двигательных нарушений в 2 раза, в том числе и тяжелых форм, что позволяет уменьшить процент инвалидности у таких детей. Доказан высокий эффект этих препаратов в коррекции гипертензионно-гидроцефального синдрома и синдрома вегето-висцеральных дисфункций, снижающий частоту выявления данных нарушений в 3 и 6 раз соответственно.

## **СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. Чашина О. Н. Клинические особенности течения перинатальных поражений центральной нервной системы у недоношенных детей, страдающих ретинопатией, подходы к лечению / О. П. Ковтун, О. Н. Чашина // Госпитальный вестник. – 2007. - №1(14). – С. 36–39.
2. Чашина О. Н. Перинатальное повреждение ЦНС у детей с ретинопатией недоношенных / О. П. Ковтун, О. Н. Чашина // Материалы научного конгресса «Бехтерев – основоположник нейронаук: творческое наследие, история и современность» приложение к журналу «Неврологический вестник им. В.М.Бехтерева». – Казань: Медицина, 2007. – Т. 39, № 1. – С. 147–148.
3. Чашина О. Н. Перинатальное повреждение ЦНС у детей с ретинопатией недоношенных / О. П. Ковтун, О. Н. Чашина // Материалы VI Российского

конгресса «Современные технологии в педиатрии и детской хирургии». Москва, 23–25 октября, 2007. – С. 247–248.

**4. Чашчина О. Н. Оценка эффективности применения кортексина в комплексной терапии недоношенных детей, страдающих ретинопатией и перинатальным повреждением центральной нервной системы / О. П. Ковтун, О. Н. Чашчина // Вестник Уральской медицинской академической науки. - 2007. - № 4. – С. 94–97.**

5. Чашчина О. Н. Оценка эффективности применения танакана в комплексной терапии недоношенных детей, страдающих ретинопатией и перинатальным повреждением ЦНС / О. П. Ковтун, Е. А. Степанова, О. Н. Чашчина // Вестник УГМА: н - нал. – 2008. – Вып.16. – С. 62 – 63.

6. Chashchina O. N. Perinatal CNS damage in children with retinopathy of prematurity / O. P.Kovtun, S. I. Blohina, O. N. Chashchina // Европедиатрикс: сборник тезисов VI Европейского конгресса педиатров. – Москва, 3–6 июля, 2009. – С. 91.

7. Альперина О. Н. Клинические особенности перинатального повреждения ЦНС у недоношенных детей, страдающих ретинопатией / О. Н.Альперина, О. П.Ковтун // Материалы IV Регионального научного форума «Мать и дитя». – Екатеринбург, 28–30 июня, 2010. – С. 12–13.

8. Альперина О. Н. Оценка нервно-психического развития и формирования социальных навыков у недоношенных детей, страдающих ретинопатией / О. Н.Альперина, О. П.Ковтун // Электронный научный журнал "Системная интеграция в здравоохранении". – 2010. – №2(8). – С. 44–52.

9. Альперина О. Н. Оценка нервно-психического развития и формирования социальных навыков у недоношенных детей, страдающих ретинопатией / О. Н.Альперина, О. П.Ковтун // Материалы XV Конгресса педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии». – Москва, 14–17 февраля, 2011. – С. 21.



## **СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

ВПФ – высшие психические функции

НСГ – нейросонография

ППЦНС – перинатальное поражение центральной нервной системы

РН – ретинопатия недоношенных

**АЛЬПЕРИНА**

**Ольга Николаевна**

**КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ И МЕТОДЫ  
ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ ПЕРИНАТАЛЬНОГО  
ПОРАЖЕНИЯ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ У  
НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ С РЕТИНОПАТИЕЙ**

14.01.11 – нервные болезни

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Автореферат напечатан по решению профильной комиссии ГОУ ВПО УГМА  
Минздравсоцразвития России от 23.03.2011.

---

Подписано в печать 15.04.2011 г.

Объем 1,0 печ. л. Бумага «Снегурочка». Тираж 100 экз.

Отпечатано на ризографе в издательском отделении НПЦ «Бонум»

620149, г. Екатеринбург, ул. Акад. Брдина, 9а.